ZUM MECHANISMUS DER SEKRETIONSSTIMULIERUNG DURCH HISTALOG. POTENZIERUNG DER WIRKUNG VON SEROTONIN UND KININ AM HUNDEBLUTDRUCK

NORBERT GÜNZEL

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0083

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c.R. Zenker

Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung durch Histalog. Potenzierung der Wirkung von Serotonin und Kinin am Hundeblutdruck.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

N o r b e r t G ü n z e l

München

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Meisner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.7.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN LIEBEN ELTERN UND MEINER LIEBEN FRAU

INHALTSVERZEICHNIS

	Titel	Seite
	Einleitung	1
A.1.0.	Untersuchungsergebnisse zum Modell der parasympathisch induzierten Salivation	4
A.1.1.	Vorkommen von Histamin in der Glandula submandibularis	5
A.1.2.	Histaminstoffwechsel in den Speicheldrüsen	6
A.1.3.	Die pharmakologisch induzierte Salivation und Histamin	9
A.1.4.	Hemmung der Salivation durch Antihistaminika	12
A.1.5.1.	Die Parasympathikomimetika	15
A.1.5.2.	Die Diaminoxydase	15
A.1.5.3.	Steigerung der Histaminwirkung auf die Salivation nach Vorstimulierung durch Parasympathikomimetika	16
A.2.0.	Untersuchungsergebnisse zum Modell der Säuresekretion des Magens	17
A.2.1.	Vorkommen von Histamin im Magen	17
A.2.2.	Histaminstoffwechsel im Magen	21
A.2.2.1.	Bildung von Histamin	21
A.2.2.2.	Abbau von Histamin im Magen	24

	Titel	Seite
A.2.3.	Stimulation der Magensaftsekretion durch verschiedene Pharmaka	27
A.2.4.	Antihistaminika und ihre Wirkung auf die Magensaftsekretion	33
A.2.5.1.	Acetylcholin, Gastrin und exogenes, bzw. endogenes Histamin	36
A.2.5.2.	Histamin	37
B.1.0.	Eigene Untersuchungen	38
B.2.0.	Modell einer Magenfundustasche	4o
B.3.0.	Versuchsanordnung zur Gewinnung menschlichen Magensaftes	45
B.4.0.	Präparation zur Messung des Blutdruckes bei Hunden	46
B.5.0.	Bestimmung von Histamin	47
B.6.0.	Verwendete Substanzen	48
C.1.0.	Ergebnisse	49
C.2.0.		6o
C.3.0.	Potenzierende Wirkung von Histalog gegenüber Kinin und Serotonin, Ergebnisse am Hundeblutdruck	61
D.	Diskussion	64
E.	Zusammenfassung	68
F.	Literaturverzeichnis	69

Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung durch Histalog. Potenzierung der Wirkung von Serotonin und Kinin am Hundeblutdruck.

Einleitung:

In der Diagnostik der Magenerkrankungen, insbesondere der Differentialdiagnose des ulcus ventriculi und duodeni, hat sich die fraktionierte Magenausheberung nach maximaler Stimulation der Magensaftsekretion durch das histaminanaloge Betazol LILLY R (Histalog) in den letzten Jahren in steigendem Maße bewährt. Histalog konnte deshalb Histamin als geeigneten Magensäurestimulator verdrängen, weil seine Applikation mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen einhergeht. Bei der Literaturdurchsicht fällt jedoch auf, daß bisher eine stattliche Anzahl Veröffentlichungen über den Wirkmechanismus des Histamin als Magensäurestimulator vorliegen, nicht aber über Histalog. Über die Nebenwirkungen des Histalog gehen die Meinungen der Autoren sogar soweit auseinander, daß sich Mutmaßungen gegenüberstehen, die von keinen bis zu schwerwiegenden Nebenerscheinungen reichen.

Das große Interesse, das Histalog in Klinik und Praxis zur Abklärung verschiedener Magenleiden gefunden hat, rechtfertigt die Mühe, ergänzende Befunde zu dem bisher Bekannten zu veröffentlichen.

In den Theorien der Stimulation der Magensaftsekretion gewinnen im zunehmenden Maße die Stimmen der Autoren an Gewicht, die dem Histamin eine wesentliche, wenn nicht sogar die MEDIATORFUNKTION bei der Sekretion endokriner Drüsen und dem Magen zuschreiben. Diese Mediatorfunktion gilt nach heutiger Auffassung für die Ratte als erwiesen. Wenn mit einem solchen Nachweis an einer einzelnen Spezies keine endgültigen Schlüsse auf andere Spezies oder den Menschen gezogen werden dürfen, so erscheint es dennoch angebracht, diese Ergebnisse in die heutigen Thesen zur Magenphysiologie mit einzubeziehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen angestellt, von denen einige Ergebnisse weiteres Beweismaterial erbrachten, das dem Histamin in der Magenphysiologie auch anderer Spezies einen bedeutenden Rang zuspricht.

Da es sich bei Histalog um einen nahen Verwandten des Histamin handelt, sollte untersucht werden, ob es in die Magensaftsekretion als direkter selbständiger Stimulator eingreift, oder ob seine Wirkung ebenfalls über das körpereigene Histamin zustande kommt.

Experimente am Hundemagen und Hundeblutdruck sowie Sekretionsstudien an einem Kollektiv gesunder Versuchspersonen haben zu Ergebnissen geführt, die in vorliegender Arbeit dargestellt und diskutiert werden sollen. Sie bestätigen die Bedeutung des Histalog in der heutigen Funktionsdiagnostik von Magenerkrankungen.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Der experimentellen Untersuchung wird eine zusammenfassende Darstellung unserer Kenntnisse über die Sekretion der Speicheldrüsen und des Magens soweit sie Histamin betreffen, vorangestellt.

A 1.0 Untersuchungsergebnisse zum Modell der parasympathisch-induzierten Salivation

Bei der Suche nach einem finalen Stimulator der Speichel- und Magensaftsekretion fiel auf, daß in diesen Organen ein relativ großer Gehalt an Histamin im Gegensatz zu anderen Organen gefunden wurde. Diese Tatsache war Anlaß zu einer großen Anzahl von Untersuchungen, die die Rolle des Histamins in der Speicheldrüsen- und Magenphysiologie zum Ziel hatten. Zwei Arbeitsgruppen gelangten unabhängig voneinander zu übereinstimmenden Ergebnissen, die zu einem ersten Modell der parasympathisch induzierten Salivation führten, wobei dem Histamin eine Mediatorrolle zukommt. Im folgenden sollen die wesentlichen Punkte dargestellt werden, die von Lorenz et al (35) am Hund, von Erjavec et al (13) an der Katze erarbeitet wurden. Im Anschluß daran wird dieses Modell kurz beschrieben.

Über die Verhältnisse am Magen orientiert in ähnlicher Weise der zweite Teil dieser Abhandlung.

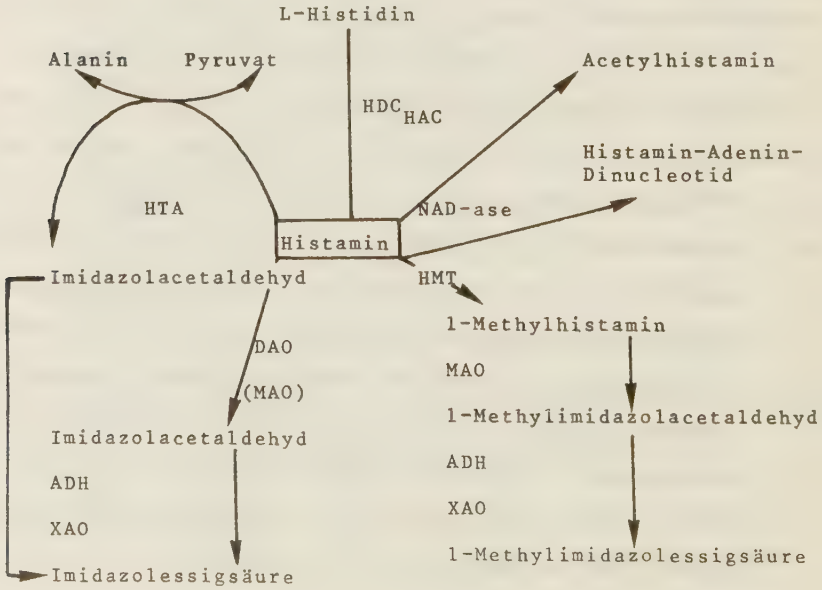
A 1.1 Vorkommen von Histamin in der Glandula submandibularis

5o % des Histamins der Gl. submandibularis des Hundes dürfte in den Mastzellen gespeichert sein. Hierfür spricht, daß die Mastzellzahl nach Behandlung mit 48/8o (33) um etwa 2/3, der Histamingehalt um 1/3 abnahmen. Die Mastzellen sind wie bei anderen Organen auch, vor allem im interlobulären, interlobären und im Gefäßbindegewebe lokalisiert (46).

Nach kurzfristiger Infusion mit 48/8o nahm der Histamingehalt der Gl. submandibularis um 4o % signifikant zu, während eine solche Zunahme an den anderen Speicheldrüsen und der Gl. thyreoidea nicht beobachtet werden konnte. Somit kann also im Gegensatz zu anderen Organen die Gl. submandibularis des Hundes und der Katze (7) (13) in hohem Maße das ins Blut freigesetzte Histamin speichern. Diese Speicherung erfolgt jedoch nicht in den Mastzellen, die exogenes Histamin kaum aufnehmen können, sondern in organspezifischen Speichern, aus denen es durch parasympathischen Reiz wieder libriert werden kann (7) (36). Welche Zellen hierfür in der Gl. submandibularis infrage kommen, ist bisher noch nicht beschrieben.

A 1.2 Histaminstoffwechsel in den Speicheldrüsen

Histamin entsteht im Säugerorganismus durch Decarboxylierung von L-Histidin (37). Katalysatoren dieser Reaktion sind zwei Histidindecarboxylasen (HDC), die zuerst von Weissach et al. (5o/51) beschrieben wurden. Lorenz bezeichnete die beiden Enzymtypen auf Grund ihres unterschiedlichen pH-Optimums als saure und alkalische Histidindecarboxylasen.



Histaminstoffwechsel im Säugerorganismus

Abkürzungen: HDC Histidindecarboxylase

HAC Histamintransacetylase

NAD-ase Diphosphopyridinnucleotidase

HMT Histaminmethyltransferase

MAO Monoaminoxydase

ADH Alkoholdehydrogenase

XAO Xynthionoxydase

DAO Diaminoxydase

HTA Histamintransaminase

Pyruvat=Pyruvat, Phenylpyruvat, p-Hydroxypyruvat

Alanin=Alanin, Phenylalanin, Tyrosin

Abb. 1: Histaminstoffwechsel im Säugerorganismus (32)

In der Gl. submandibularis des Menschen und verschiedener Säugetiere konnte die saure und alkalische HDC ohne Ausnahme nachgewiesen werden. Bei den meisten Spezies allerdings mit relativ geringer Aktivität. Durch die alkalische HDC wird Histamin beim Hund, Schwein, Rind und Ratte verhältnismäßig rasch umgesetzt. Bemerkenswert erscheint der hohe Histamingehalt in den Speicheldrüsen der Ratte, dem auch eine sehr aktive HDC entspricht. Damit ist eine wei-

tere Voraussetzung für eine physiologische Funktion von Histamin in diesem Organ der Ratte gegeben. Die alkalische HDC ist ebenfalls in den Speicheldrüsen reichlich gefunden worden, eine deutliche Beziehung dieses Enzyms zur physiologischen Funktion von Histamin konnte nicht festgestellt werden (37).

1.3 Die pharmakologisch induzierte Salivation und Histamin

Bei der Stimulation der Speicheldrüsensekretion durch verschiedene Pharmaka fanden Lorenz et al. deutliche Beziehungen zwischen Histaminfreisetzung und Parametern der Salivation.

Die pilocarpininduzierte Salivation ist gekennzeichnet durch kurze Latenzzeit, großes Speichelvolumen sowie durch lange Sekretionsdauer und lange Nachsekretion. Bei ein und demselben Tier verhielten sich Speichelgesamtvolumen und in den Speichel freigesetzte Histaminmenge direkt proportional zueinander. Zwischen der Histaminmenge im Speichel und der Zunahme der sauren HDC in der Drüse besteht direkte Proportionalität. Die Histaminbildung erfolgt damit adaptiv. Sie ist die Ursache dafür, daß die Histaminmenge der Drüse trotz Histaminfreisetzung nicht abnimmt.

Die durch Physostigmin induzierte Salivation ist charakterisiert durch lange Latenzzeit, mittleres Sekretionsvolumen, lange Sekretionsdauer ohne Nachsekretion und relativ hohe Histaminkonzentration im Speichel. Gegen einen unmittelbaren Angriff des Physostigmins an der sezernierenden Zelle sprechen die lange Latenzzeit, sowie ein Sekretionsverlauf, der innerhalb der ersten fünf Minuten durch eine Beschleunigung des Sekretionsflusses

gekennzeichnet ist. Das Speichelgesamtvolumen ist der Histaminmenge im Speichel und der Sekretionsdauer direkt proportional.

Die carbachol und acetylcholininduzierte Salivation ist gekennzeichnet durch verhältnismäßig kurze Latenzzeit, mittleres Speichelgesamtvolumen und kurze Sekretionsdauer.

Nach Histamingabe unterliegen die Sekretionsparameter einer großen Streubreite. Im Durchschnitt ist die Latenzzeit relativ lang, das Speichelgesamtvolumen gering. Der Histaminreiz löst bei der "ruhenden" Drüse meist eine Sekretion von nur wenigen Tropfen aus. Möglicherweise wird vorgebildeter Speichel nur ausgepreßt (54,13). Nach Ablauf einer parasympathisch induzierten Salivation ruft Histamin jedoch in den meisten Fällen eine beträchtliche Sekretion hervor, die im äußersten Fall der nach Pilocarpin entsprechen kann. Da aber die Sensibilisierung der Gl. submandibularis auch durch Bradykinin und Nicotin zustande kommt, ist diese Beobachtung nicht spezifisch. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß die physostigmin-, acetyloholin- und pilocarpininduzierte Salivation bis zu 5o % vermehrt ist, wenn ein Histaminreiz der Drüse vorausgegangen ist; wobei dann gleichzeitig vermehrt Histamin im Speichel ausgeschieden wurde.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß exogenes Histamin nur unter bestimmten Bedingungen eine starke Salivation hervorrufen kann, daß es hierzu aber in der Lage ist.

Überraschenderweise wirkt Mepyramin, bekannt als starkes und spezifisches Antihistaminikum, in der Gl. submandibularis des Hundes als starker Histaminliberator und Speichellocker. Nachdem Mota (38) beim Hund eine Histaminlibrierung durch Mepyram aus Mastzellen beobachtete, nimmt man an, daß Mepyram durch Histaminfreisetzung aus Mastzellen die Salivation stimuliert. Tatsächlich wurde von Lorenz ein großer Histamingehalt und infolge eines großenSpeichelvolumens auch eine große Histaminmenge im Speichel gemessen. Gegen eine direkte Wirkung des Mepyramins spricht eine relativ lange Latenzzeit. Mepyramin setzte bei ein und demselben Versuchstier viermal soviel Histamin frei wie Pilocarpin. Mepyramin unterscheidet sich damit von allen anderen untersuchten Antihistaminika, da diese die histamin-, parasympathische- und sogar die mepyramininduzierte Salivation hemmen.

1.4 Hemmung der Salivation durch Antihistaminika

Durch Antihistaminika verschiedener chemischer Grundstruktur (z.B.: Phenothiazine, Äthanolaminderivate, Äthylendiaminderivate) wird die physostigmin-, pilocarpin-, und histamininduzierte Salivation gehemmt. Die 5o % Inhibition wird durch einen Teil der Substanzen erreicht. Als die stärksten Histaminantagonisten erwiesen sich Promethazin und Piprinhydrinat, als der schwächste Bromtripeenamin.

Da Antihistaminika neben ihrer antihistaminen auch schwächere cholinolytische, serotonin- und kininantagostische Wirkung besitzen, mußte der Nachweis erbracht werden, daß die antihistamine Wirkkomponente die Ursache der Hemmung der Salivation bei der Gl. submandibularis darstellt. Lorenz (32) ermittelte einige Antihistaminika, die eine 5o % Hemmung (ID 5o) der histamin-, acetylcholin-, serotonin- und bradykininininduzierten Darmkontraktion des isolierten Meerschweinchenileums hervorriefen und konnte zeigen, daß die Hemmstärke dieser Stoffe bei der Salivation ihrer antihistaminen Hemmstärke am Ileum parallel lief und nicht ihrer Hemmstärke gegenüber Acetylcholin, Bradykinin und Serotonin. Die Errechnung des Korrelationskoeffizienten erbrachte eine hochsignifikante Beziehung zwischen der Hemmung der Salivation und der antihistaminen Wirkung am Darm ($r=0,97; p < 0,001$).

Dies ist ein wichtiges Argument für die Spezifität der Hemmwirkung der Antihistaminika auf die Salivation. Weitere unspezifische Effekte der Antihistaminika konnten ausgeschlossen werden. Gegen eine lokale Schädigung des Parenchyms sprach die kurze Dauer der antihistaminen Wirkung, sowie ihre mehrfache Reproduzierbarkeit an ein und demselben Versuchstier innerhalb weniger Stunden. Gegen eine zentrale Hemmung der Salivation sprach der schlagartige Eintritt der Hemmung (bei gleichzeitiger Application von Pilocarpin und Antihistaminikum) sowie die Tatsache, daß sowohl zentral erregende, wie zentral dämpfende Antihistaminika die Salivation hemmten. Gegen eine unspezifische Membranabdichtung spricht die Tatsache, daß die durch Substanz P und Physalaemin induzierte Salivation durch Antihistaminika nicht gehemmt werden konnte. (29,47)

Somit ist die Wirkung der Antihistaminika auf die parasympathisch induzierte Salivation als spezifisch antihistamine Wirkung anzusehen. Dieser Befund ist ein wichtiges Argument in der Hypothese, die Histamin als Mediator der parasympathisch induzierten Salivation der Glandula submandibularis des Hundes deutet.

Auf Grund der geschilderten Befunde haben Lorenz et al (32) ein Modell entwickelt, das dem Histamin ein Mediatorfunktion in der parasympathisch induzierten Salivation zuschreibt.

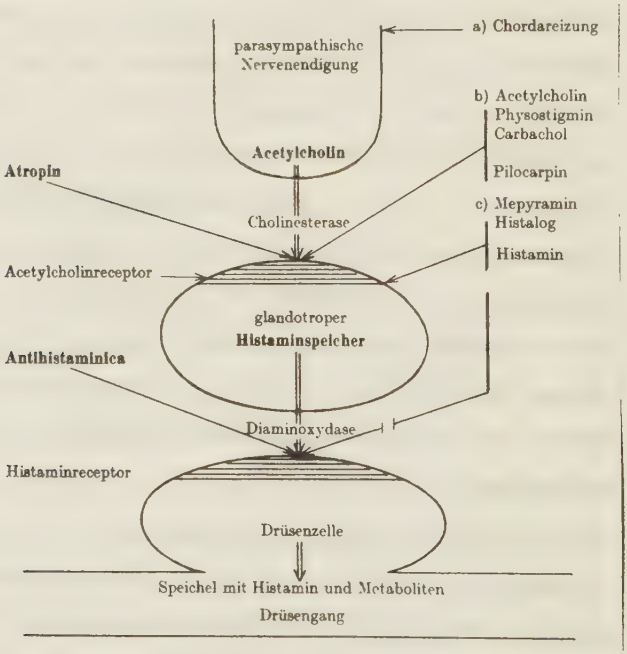


Abb. 2:

Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation. Rechts Stimulatoren, links Inhibitoren (nach Lorenz et al (37).

1.5.1 Die Parasympathikomimetika setzen direkt oder indirekt (z.B. Physostigmin) Histamin aus dem Nichtmastzellspeicher frei, der als glandotroper Histaminspeicher bezeichnet wird. Durch Atropin wird diese Freisetzung und vermehrte Histaminbildung verhindert, wie Brodie et al (7) zeigen konnten. Das freigesetzte Histamin greift am Histaminrezeptor des Acinus, des Gangsystems und der Myoepithelien an und stimuliert die Speichelsekretion.

1.5.2 Durch Diaminoxydase zwischen Histaminspeicher und -rezeptor wird Histamin rasch inaktiviert. Durch Aminoguanidin, dem weitgehend spezifischen Hemmstoff der Diaminoxydase, wird tatsächlich die Wirkung von exogenem Histamin (35), aber auch die Salivation nach Chordareizung (13) erheblich verstärkt. Allerdings verursacht Aminoguanidin selbst eine geringe Salivation (35). Diese dürfte ähnlich der Salivation nach Acetylcholin (4o) darauf beruhen, daß Histamin infolge der Diaminoxydasehemmung überschwellige Konzentrationen erreicht und immer in geringer Menge libriert werden kann.

A 1.5.3 Die beobachtete Steigerung der Histaminwirkung auf die Salivation nach Vorstimulierung durch Parasympathikomimetika erklärt sich möglicherweise durch eine Förderung der Histaminaufnahme in den Speicher, was nach Hokin und Hokin (19) für Acetylcholin bei niedermolekularen organischen Kationen zutrifft. Andererseits könnte auch eine unterschwellige Konzentration eines Parasympathikomimetikums genügen, einen durch exogenes Histamin vollständig aufgefüllten Histaminspeicher zu entleeren und so die Sekretion in Gang zu setzen.

Es erscheint sinnvoll, eine Hemmung der spezifischen Cholinesterase durch Histamin (52) anzunehmen, da Histamin seine eigene Freisetzung fördern und die Sekretion in Gang halten könnte. Die Stimulation der Salivation durch Hemmung der spezifischen Cholinesterase erscheint allerdings im Hinblick auf Befunde mit Physostigmin und Antihistaminika zu weitgehend.

2.0 Untersuchungsergebnisse zum Modell der Säuresekretion des Magens

Die Frage einer Funktion von Histamin als physiologischen Chemostimulator der Magensaft- und Säuresekretion ist heute noch umstritten. Babkin (2), Emmelin und Kahlson (12), Code (9/1o), Davenport (11),Lorenz und Pfleger (37) haben sich für diese Rolle des Histamins ausgesprochen. Clark et al (8), Blair (5) und Grossman (17) widersprechen dieser Theorie.

2.1 Vorkommen von Histamin im Magen

Histamin findet sich in hoher Konzentration in oder in der Nähe der Belegzellen. Schneidet man nach Werle und Lorenz (53, 56) die Magenwand entlang der circulären Muskelschicht in Streifen von 1,5 cm breite und zieht die Schleimhaut im Bereich der Submucosa von der Muscularis propria ab, so findet man beim Kaninchen, in Korrelation zur Verteilung der Belegzellen eine kontinuierliche Abnamme des Histamingehaltes vom Fundus zum Pylorus hin. Das wurde von Hakanson und Owman (18) bestätigt und auch für die Ratte bewiesen. Muscularis propria und Serosa besitzen beim Kaninchen nur etwa 4o % der Histaminkonzentration der Schleimhaut; bei der Katze 3o % , bei der Ratte 25 %. In der Magenschleimhaut

des Hundes enthalten Fundus und Corpus gleichviel Histamin, im Pylorus sind die Histaminkonzentrationen ebenfalls hoch. Die hohe Histaminkonzentration in Fundus und Corpus entspricht auch hier einer größeren Belegzelldichte. Feldberg und Harris (16) untersuchten beim Hund das Histaminprofil der Magenwand. Im Corpus fanden sie den höchsten Histamingehalt im Bereich des Halsteiles und Mittelstückes der Hauptdrüsen, also in den Schichten der größten Belegzelldichte und in der Muscularis mucosae. Im Corpus des menschlichen Magens wurde ein ähnliches Histaminprofil gefunden.

Histamin ist in oder in der Nähe der mucoiden Drüsenzellen gespeichert. Beim Meerscheinchen und Schwein, manchmal auch beim Menschen kommt Histamin in der Pylorusregion in ebenso hohen Konzentrationen vor, wie in Corpus und Fundus. Die geringe Zahl der Belegzellen in den Pylorusdürsen reicht als Speicher hierfür nicht aus. Feldberg und Harris (16) wiesen an Hand eines Histaminprofiles der Pylorusregion nach, daß Histamin in hoher Konzentration in den unteren 2/3 der Schleimhaut, in den Schichten mucoider Drüsenzellen vorkommt, ebenso im Duodenum im Bereich der Brunnerschen Drüsen. Die Lokalisation von Histamin im Pylorus beim Schwein und Menschen stimmt mit der beim Hund überein. Eine Korrelation zwischen Histamin- und Mastzell-

gehalt konnte beim Schwein im Bereich der Pylorusschleimhaut ausgeschlossen werden. Die mucoiden Drüsenzellen der Cardia enthalten sehr wahrscheinlich Histamin. Beim Schwein wurden mit der Streifentechnik in der oralen Hälfte des Magens, die allein von Cardiadrüsen eingenommen wird, große Histaminmengen nachgewiesen.

Auch die Nebenzellen enthalten sehr wahrscheinlich Histamin. Die Histaminprofile der Corpusschleimhaut bei Mensch und Hund unterstützen diese Ansicht, denn der steile Anstieg der Histaminkonzentration im Bereich der Drüsenhälse fällt nicht mit der größten Belegzelldichte, sondern mit der größten Häufigkeit der Nebenzellen zusammen. Die Nebenzellen zeigen Metachromasie, enthalten saure Mucopolysaccharide und das Mucin der Magenschleimhaut bindet Histamin mit einem Optimum bei pH 3,o.

Histamin ist in den Mastzellen der Magenwand lokalisiert. Hinsichtlich des Mastzellgehaltes des Verdauungstraktes bestehen große Speziesunterschiede. Bei Hund, Katze, Meerschweinchen und Menschen findet man im Magen eine relativ große Mastzelldichte, eine geringe dagegen im Drüsenmagen der Ratte.

Histamin ist in den enterochromaffinen Zellen, in der Wand kleiner Gefäße und wahrscheinlich in Nervenfasern gespeichert. Enterochromaffine Zellen kommen in der Magenschleimhaut je nach Spezies in verschiedener Dichte vor. Diese Zellen enthalten Serotonin und mit größer Wahrscheinlichkeit auch Kallikrein. Weinshelbaum und Ferguson (49) wiesen autoradiographisch auch Histamin in diesen Zellen nach, nachdem ^{14}C Histamin bei Inkubation des ganzen Magens aufgetragen worden war. Weder in den Beleg- und Hauptzellen, noch in den Mastzellen waren markiertes Histamin oder seine Metabolite nachweisbar. Strahlungsstriche fanden sich außer in den gelben und enterochromaffinen Zellen nur in der Wand kleiner Blutgefäße sowie in der Nachbarschaft der glatten Muskelfasern der Muscularis mucosae. Juhlin und Shelley (23) wiesen mikroskopisch mit o-Phtaldialdehyd Histamin als gelb fluorescierendes Kondensationsprodukt in den glatten Muskelzellen der Arteriolen sowie in der Wand der Capillaren nach. In den Venolen wurde Histamin nicht angetroffen Die Drüsenschläuche der Magenschleimhaut ergaben bei der Fluorescenzmikroskopie als Ganzes eine intensiv gelbe Fluorescenz, was in eindrucksvoller Weise die multivelluläre Lokalisation des Histamin in der Magenschleimhaut belegt. Für die Lokalisation von Histamin in den Endigungen des Vagus gibt es noch keinen direkten Beweis, obwohl

in allen Vagusästen beträchtliche Mengen Histamin, sowie eine HDC nachgewiesen wurden.

Histamin ist unter den verschiedenen Histaminspeichern austauschbar. Im Magen des Hundes nimmt nach Gabe von 48/8o zwar die Mastzellzahl in verschiedenen Regionen signifikant ab, nicht aber der Histamingehalt. Die anderen "Histaminocyten" der Magenschleimhaut nehmen das freigesetzte Histamin auf. Das ist umso eher möglich, als die Mastzellen in der Magenschleimhaut in enger Lagebeziehung zu den Belegzellen der Fundusschleimhaut, sowie zu den mucoiden Zellen des Pylorus liegen. Die "Histaminocyten" können durch 48/8o nicht entleert werden, wohl aber durch cholinerge Mechanismen, die ihrerseits die Mastzellen unverändert lassen. Die Einteilung der Histaminspeicher in Mastzellspeicher und Nicht-Mastzellspeicher ist daher begründet. In den Nichtmastzellspeichern wird Histamin sehr rasch zum Ribosid umgesetzt, in den Mastzellen ist sein Turnover sehr langsam.

2.2 Histaminstoffwechsel im Magen

2.2.1 Bildung von Histamin

Kahlson et al (24) gelang es mit einer Isotopenmethode die saure HDC im Magen bei Mensch, Hund, Katze, Meer-

schweinchen und Ratte zu bestimmen. Lorenz et al. wiesen mit einer fluorometrischen Methode das Enzym bei Mensch, Hund, Katze, Affe, Kaninchen, Schwein und Meerschweinchen nach, nachdem die Inkubationsbedingungen verbessert waren. Lorenz et al. (32) konnten nachweisen, daß Histamin durch die saure und alkalische HDC im Magen aller untersuchten Säugetiere gebildet wird.

Werle und Lorenz (53) fanden, daß die Aktivität der sauren HDC vom Fundus zum Pylorus parallel zum Histamingehalt abnimmt. Dieselbe Beziehung wurde von Code und Hallenbeck (10a), von Hakanson und Owman (18) bei der Ratte beschrieben. Auch beim Menschen wurde die höchste Aktivität in der Region der größten Belegzelldichte gefunden, nachdem ähnlich wie für das Histamin ein Histidindecarboxylaseprofil aufgenommen wurde.

Die gesamte Magenschleimhaut weist eine hohe HDC-Aktivität auf. Der Muscularis-Serosa Anteil des Kaninchenmagens beträgt nur ein Drittel, bei der Ratte nur 1/10 der Aktivität der Mucosa. Beim Menschen konnte in der Muscularis keine HDC-Aktivität nachgewiesen werden. Das ist deshalb bedeutsam, weil sowohl Schleimhaut als auch Muskulatur des Magens stark durchblutet sind. Die gemessene Aktivität der sauren HDC in der Magenwand kann deshalb nicht auf

das Enzym in der Nähe der Gefäßendothelien zurückgeführt werden, das wahrscheinlich die Mikrozirkulation durch adaptive Histaminbildung reguliert.

Werle und Lorenz (53) wiesen in Schleimhautstreifen der oralen Hälfte des Schweinemagens, die nur Cardiadrüsen enthält, eine gut meßbare Enzymaktivität nach, die nach Zusatz geringer Pyridoxalphosphatmengen um 2oo % zunahm. Hakanson und Owman (18) sowie Lorenz et al (37) fanden auch im Pylorus des Ratten- und Meerschweinchenmagens eine saure HDC. Es kann deshalb angenommen werden, daß die saure HDC ebenso wie Histamin in mucoiden Drüsenzellen vorkommt.

Die Verteilung der alkalischen HDC weicht von der der sauren HDC ab. Die niedrigsten Enzymaktivitäten fanden sich im Magenfundus. Die bisherigen Befunde weisen auf eine Lokalisation der alkalischen HDC in den enterochromaffinen Zellen hin, die nach Injektion von D, L-Dopa eine starke Zunahme ihres Catecholamingehaltes erfahren. Da diese Zellen auch Histamin enthalten, ist ein wesentlicher Hinweis dafür, daß Histamin auch in vivo durch alkalische HDC abgebaut werden kann.

A. 2.2.2 Abbau von Histamin im Magen

Bisher nahm man aus dem Fehlen von Diaminoxydase im Magengewebe der meisten Säugetiere an, Histamin werde im Magen nicht abgebaut. Zahlreiche Arbeiten haben ein völlig neues Bild des Histaminumsatzes ergeben.

Bei der Ratte, beim Meerschweinchen und beim Kaninchen ließ sich das Enzym eindeutig nachweisen. Im Hundemagen und im Katzenmagen ließ sich das Enzym kaum oder nur in geringer Menge nachweisen. Der Froschmagen enthält Diaminoxydase.

Als wichtigstes Enzym des Histaminumsatzes beim Mensch, Hund, Katze und Maus wurde die Histaminmethyltransferase nachgewiesen, die das ß-Imidazoläthylamin am Ring in Stellung 1 methyliert. Bei Meerschweinchen und Kaninchen haben Methylierung und oxydative Desaminierung durch Diaminoxydase etwa die gleiche Bedeutung. Bei der Ratte erfolgt der Umsatz vorwiegend durch die Diaminoxydase. Diese Ergebnisse, die bereits 1959 von Schayer (45) zusammengefaßt wurden, machen es verständlich, daß Histamin im Magen durch die Histaminmethyltransferase und nicht durch die Diaminoxydase umgesetzt wird, da bei vielen Spezies die Aktivität dieses Enzyms im Magengewebe

relativ zu anderen Organen am höchsten ist. Im Menschenmagen wurde nur beim Feten eine deutliche Methylierung von Histamin nachgewiesen. Am Magen des erwachsenen Menschen wurden diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vorgenommen.

Der weitere Umsatz von Methylhistamin zu Methylamidazolessigsäure wird durch die Monoaminoxydase katalysiert. Es gibt auch Monoaminoxydasen, die Histamin selbst oxydativ desaminieren, doch wird L-Methylhistamin bedeutend schneller umgesetzt. Im Magen des menschlichen Feten dürfte die Monoaminoxydasen-Aktivität sehr gering sein, da trotz hoher Konzentration an Methylhistamin beinahe keine Methylimidazolessigsäure gebildet wird.

Ein starker Histaminumsatz wurde von Lorenz et al (32) im Meerschweinchenmagen nach Hemmung der Diaminoxydase und Histaminmethyltransferase beobachtet. Im Magen der Ratte ist nach Kobayashi (26) und Ivy (2o) die Diaminoxydase für den Histaminumsatz nur zu 88 % verantwortlich. 12 % werden durch andere Enzyme umgesetzt.

Da im Magen der Ratte Histaminmethyltransferase nicht vorkommt, beruht dieser Umsatz ebenso wie beim Meerschweinchen mit großer Wahrscheinlichkeit auf Reaktionen, von denen 3 in vivo Interesse verdienen: Histaminnukleotidbildung, Transaminierung und Acetylierung. Histamintransacetylase wurde bisher nur in der Leber von Kaninchen und Schweinen nachgewiesen, im Magen wurde sie noch nicht untersucht. Das im Urin während der Verdauung auftretende Acetylhistamin entstammt nicht der Freisetzung von Histamin aus der Magenschleimhaut, sondern aus dem Darm durch die Tätigkeit von Bakterien. Auch die Transaminierung von Histamin im Magengewebe wurde noch nicht untersucht, sie ist aber in zahlreichen anderen Organen von Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen nachgewiesen.

Eine große Bedeutung im Magen hat dagegen die Histaminnukleotidbildung. Beaven et al (3) konnten zeigen, daß bei i.v.-Applikation von H^3 - markiertem Histamin im Magen der Ratte als Hauptmetabolit Histaminribosid entsteht. Durch Nicotinamid kann die Diphosphopyridinnukleotidase gehemmt werden. Lorenz et al (32) fanden, daß im Magen von Affe, Mensch, Hund und Schwein die HDC-Aktivität nur dann in befriedigender Weise gemessen werden kann, wenn durch

10^{-2} M Nicotinamid die Nukleotidbildung verhindert wird.

Die Ergebnisse zeigen zusammengefaßt, daß Histamin durch Magengewebe aller Spezies rasch umgesetzt wird, wenn auch auf verschiedene Weise.

A. 2.3 Stimulation der Magensaftsekretion durch verschiedene Pharmaka

Die Stimulierung der Magensaftsekretion durch Histamin wurde von Popielski (41) entdeckt. Exogen zugeführtes Histamin stimuliert die Magensaftsekretion bei allen untersuchten Arten, in jeder Applikationsform, im Magen in situ (pouches), in Schleimhauttransplantaten und in Schleimhautteilen in vitro. Ebenso wird die Magensaftsekretion durch Freisetzung von endogenem Histamin aus Mastzell- und Nicht-Mastzellspeichern stimuliert.

Bereits in sehr geringer Konzentration vermag Histamin die Magensaftsekretion maximal zu steigern. Die wesentlichen Eigenschaften des histamininduzierten Magensaftes sind bei allen Arten gleich: großes Saftvolumen und eine starke Acidität. Der Gehalt an Pepsin und Mucin ist von Tierart zu Tierart verschieden, wird aber als gering beschrieben. Da die Salzsäure in den Belegzellen gebildet

wird, stimuliert Histamin vor allem die Belegzellen. Damit stimmt überein, daß hohe Histaminkonzentrationen und auch die saure HDC in oder in unmittelbarer Nähe von Belegzellen zu finden sind.

Sogar Antihistaminika, die zu dem mastzelldegranulierenden Substanzen gehören, zeigen Artgesonderheiten. Einige von ihnen hemmen nicht die histamininduzierte Magensaftsekretion (Lorenz 32) bei Mensch, Hund und Katze, sondern stimulieren sie sogar. Das sollte bei der Anwendung von Antihistaminika beim maximalen Histalogtest berücksichtigt werden. Über Normalwerte hinausgehende Basalsekretionen können möglicherweise durch parenterale Applikation von Antihistaminika vorgetäuscht werden.

Gastrin liberiert Histamin bei Mensch, Katze und Ratte. Patienten mit Inseladenomen, in denen Gastrin nachgewiesen wurde, scheiden große Mengen von Histamin im Urin aus, die nach Entfernung des Adenoms wieder zur Norm abfallen. Bei der Ratte verringert Gastrin den Histamingehalt der Magenschleimhaut signifikant um etwa 3o %, in der ersten Stunde sogar bis zu 45 %. Diese Beobachtung ist für die Beantwortung der Frage von besonderer Bedeutung, ob Gastrin oder Histamin den finalen Chemostimulator der Magensaftsekreti darstellt.

Nach Freisetzung von Histamin durch Gastrin kommt es zu einer starken Erhöhung der HDC-Aktivität. Diese Wirkung wurde bei Ratten und Mäusen, sowie bei Fröschen beobachtet. Die Freisetzung endogenen Gastrins durch Antrumdehnung führt ebenfalls zu einer starken HDC-Aktivität. Wird dagegen mit Hydrazinanaloga des Histidins die HDC gehemmt, so nimmt auch die Stimulierung der Magensaftsekretion durch Gastrin stark ab.

Vagusreizung durch Scheinfütterung, Hypoglykämie und elektrischer Strom, sowie Parasympathikomimetika führen zur Histaminfreisetzung aus Nicht-Mastzellspeichern der Magenschleimhaut. Dieser Freisetzungsmechanismus ist analog dem in den Speicheldrüsen, Pankreas und Leber-Gallensystem. Versuche mit H^3-markiertemHistamin ergaben nach i.v. Application, daß Histamin in solche Speicher aufgenommen wird, die durch 48/80 nicht entleert werden können, wohl aber durch parasympatischen Reiz. Das Verhältnis von markiertem zu nichtmarkiertem Histamin in Magensaft und Speichel nahm im Verlauf der Sekretion ab, die Gesamtsumme blieb aber gleich. Parenteral verabreichtes Histamin wird somit in die Speicher mit Nicht-Mastzellhistamin aufgenommen, vermischt sich dort mit ihm und wird mit ihm zusammen freigesetzt. Anhand dieser endogenen "Isotopenverdünnung" ließ sich ferner errechnen, daß Histamin während der

Sekretion sehr rasch gebildet und wieder frei, beziehungsweise umgesetzt wird. Diese Methode zeigt, daß in vivo im Magen eine Histidindecarboxylierung erfolgt, deren Geschwindigkeit derjenigen entspricht, die bei in vitro Versuchen mit hohen Substratkonzentrationen erreicht wird.

Acetylcholin, der physiologische Überträgerstoff an den terminalen Neuronen des Vagus stimuliert, ebenso wie Gastrin, die Magensaftsekretion durch Freisetzung von Histamin.

Folgende Gründe lassen sich dafür anführen.

Durch Atropin wird die parasymphatisch induzierte Magensaftsekretion vollständig gehemmt, nicht aber die histamin induzierte Sekretion, außer durch toxische Dosen.

Atropin blockiert nach Johnson et al (22) eine Freisetzung von markiertem Histamin und seiner Metabolite aus Nicht-Mastzellspeichern. Nach Beaven et al (3) hemmt es ferner die Histaminbildung in vivo, ob durch Blockierung der HDC oder durch Hemmung der Freisetzung von Histamin über einen Rückkoppelungsmechanismus wurde noch nicht untersucht.

Histaminase-Infusion und vollständige Hemmung der Histaminbildung durch Hydrazinanaloga des Histidins und durch 4 Brom-3-hydroxybezyloxamin (NSD-1055) einem starken HDC-Hemmstoff, verhindern die parasymphatisch induzierte Sekretion.

Phloxin, das mit Histamin eine Komplexbindung eingeht, blockiert die histamin- und parasymphatisch induzierte Magensaftsekretion vollständig.

Während der Verdauung wird die Aktivität der HDC im Magen stark erhöht. Diese Aktivitätssteigerung kann durch Puromycin und Cycloheximid verhindert werden und wird als Folge einer Enzyminduktion aufgefaßt.

Eine große Zahl von Substanzen, bei deren chronischer Verabreichung Hypersekretion, sowie Magen- und Duodenalulcera angetroffen werden, erweisen sich im Tierexperiment als starke Aktivatoren der sauren HDC. Hierzu gehören: Glucocorticoide, Salicylate, Indomethazin, Fluphenaminsäure und Phenylbutazon. Auch Stress verschiedener Genese führt zu einer starken Vermehrung der Histaminbildung.

Bei der Ratte wurde von verschiedenen Untersuchern in vitro als auch in vivo die Aktivierung von HDC durch Glucocorticoide nachgewiesen. Die Fähigkeit der Enzymaktivierung im Magen nimmt parallel zur entzündungshemmenden Wirkung zu. Cortison wirkt am schwächsten, Triamcinolon am stärksten. Entsprechend verursacht Adrenalektomie bei Ratten und Meerschweinchen einen Abfall des Histamingehaltes der Magenschleimhaut.

Im Gegensatz zu diesen Befunden hemmen Glucocorticoide die Histaminbildung in anderen Organen. Es wird sogar angenommen, daß Glucocorticoide die Antagonisten des Histamins in der Endstrombahn darstellen. Die Ursache für das unterschiedliche Verhalten der HDC in den verschiedenen Organen gegenüber den Glucocorticoiden ist nicht bekannt. Allerding konnte Lorenz (32) zeigen, daß die saure HDC des Rattenmagens sich auch dadurch von der HDC anderer Organe unterscheidet, daß sie empfindlich gegenüber SH-Gruppenagentien wie p-Chlormercuribenzoat ist.

2.4 Antihistaminika und ihre Wirkung auf die Magensaftsekretion

Einer umfassenden Übersicht von Ivy und Bachrach (2o) zufolge, heben Antihistaminika bei Mensch, Hund, Katze, Maus und Meerschweinchen nicht die Stimulierung der Magensaftsekretion durch Histamin auf.

Es gibt aber eine Anzahl Versuche, deren Ergebnisse für eine Hemmung der Magensaftsekretion durch Antihistaminika sprechen.

Benddryl, parenteral verabreicht, wurde von verschiedenen Autoren als schwacher bis deutlicher Hemmstoff der Histamininduzierten Magensaftsekretion nachgewiesen. Auch andere Antihistaminika wie Phenergan, Thephorin, Antistin und Hibernon verursachen nach verschiedenen Autoren eine Hemmung der Magensaftsekretion.

Robertson und Grossman (43) beschickten Magenpouches mit Lösungen verschiedener Antihistaminka. Bei solchen Versuchen fanden sie einen stark mucoiden, oftmals blutigen Magensaft. Daraus schlossen sie, daß Antihistaminika in diesem Falle unspezifisch durch Verletzung der Schleimhaut wirkten.

Kay und Forrest (25), Janowitz und Hollander (21) sahen die Hemmung der histamininduzierten Magensaftsekretion bei lokaler Anwendung als spezifische Wirkung dieser Substanzen an. Ragins et al (42), Blair und Forrest (4) sprachen sich für eine unspezifische Sekretionshemmung dur Schleimhautschädigung aus.

Wood (57) konnte bei narkotisierten Katzen die histaminduzierte Magensaftsekretion durch i.a. Applikation von Ant histaminika retrograd in die Arteria lienalis hemmen, i. v. appliziert waren diese Substanzen wirkungslos. Diese Hemmung wird von Ivy und Bachmann (2o) als unspezifische Wirkung durch mögliche Schleimhautschädigung oder als Para sympathicolyse diskutiert. Versuche an der Gl. submaxillaris des Hundes haben jedoch ergeben, daß bei drüsennaher Applikation von Antihistaminika in die zuführende Arterie eine unspezifische Wirkung durch Schädigung des secernierenden Parenchyms oder durch Parasympathicolyse nicht zutreffen muß.

Nach Linde (3o) hemmt Antistin-Dauerinfusion die histamininduzierte Magensaftsekretion beim Hund, wenn es mit einem Netzmittel, z.B.: Tween 2o, verabreicht wird. Dies wird auf eine Erhöhung der Zellpermeabilität für Antistin zurüc geführt.

Nach Noordwiyk und Aarsen (39) wird die pilocarpin- und histamininduzierte Magensaftsekretion sowie auch die normale Dauersekretion der anaesthesierten Shay-Ratte durch Phloxin (Tetrabrom-Tetrachlorfluorescin) gehemmt. Phloxin bildet mit Histamin einen Komplex, dessen Absorptionsmaximum bei 540 nm liegt. Seine antihistaminen Eigenschaften wurden zuerst am Darm festgestellt. Die Wirkung von Acetylcholin und Carbachol wird nicht gehemmt. Bei seiner Hemmwirkung auf die Magensaftsekretion konnte gezeigt werden, daß sie keine Folge einer Schädigung der salzsäurebindenden Zellen ist. Versuche mit Phloxin wurden bisher nur bei der Ratte vorgenommen. Dort ergaben sie eine spezifische Hemmung der Magensaftsekretion.

Lorenz et al (32) haben auf Grund ihrer Untersuchungen ein Modell für die Stimulierung der Magensaftsekretion entwickelt, in dem Histamin die entscheidene Mediatorfunktion zugeschrieben wird. Dieses Modell wird im folgenden dargestellt.

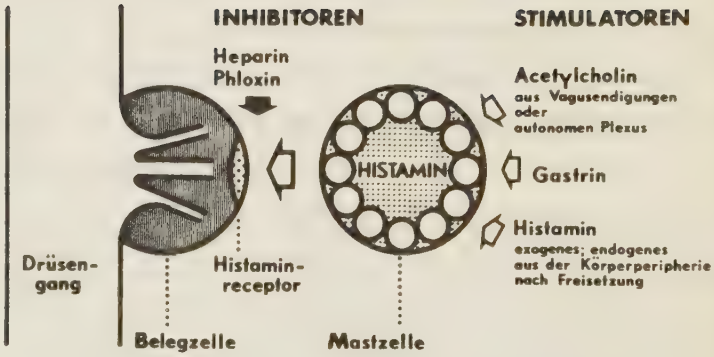


Abb. 3: Modell der Mediatorfunktion von Histamin am Magen(3

A 2.5.1 Acetylcholin, Gastrin und exogenes, bzw. endogenes Histamin das in der Körperperipherie freigesetzt wurde (z.B. durch Epontol R. siehe Lorenz et al (33) stimulieren die Magensaftsekretion durch Freisetzung von Histamin aus den "atypischen Mastzellen", das seinerseits die Belegzellen zur Sekretion anregt.

2.5.2 Histamin könnte teilweise auch direkt die Belegzellen stimulieren, da Diaminoxydase im Magen aller untersuchten Arten nur in geringer Aktivität vorkommt, oder sogar völlig fehlt. (Lorenz und Pfleger (37) Die Speicherung von exogenem Histamin und die nachfolgende Freisetzung wurde von Johnson et al. (22) zweifelsfrei nachgewiesen. Weitere Parallelen zur Sekretion der Glandula submandibularis bieten sich an: So würde die Herabsetzung der Histaminempfindlichkeit der Belegzellen nach Atropingabe oder Vagotomie durch verminderte Aufnahme von Histamin zu erklären sein.

Die beiden wichtigsten Argumente, die gegen Histamin angeführt wurden, nämlich die fehlende Histaminbildung in der Magenschleimhaut vieler Arten und die fehlende Korrelation zwischen Histamin- und Säuremenge konnten somit wenigstens für eine Tierspezies widerlegt werden.

B. 1.0 Eigene Untersuchungen

Die Mediatorfunktion des Histamins bei Speichel- und Magensaftsekretion ist auf Grund zahlreicher Untersuchungen sehr wahrscheinlich geworden. Die Fülle der Ergebnisse darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß noch zahlreiche Fragen offengeblieben sind.

Die Frage nach dem Mechanismus der Magensaftsekretion hat in jüngster Zeit über das theoretische Interesse hinaus zunehmende praktische Bedeutung erlangt. Von zahlreichen Autoren (25a, 27) wird die Magensaftanalyse bei Patienten mit Magenulcera große Beachtung geschenkt. Damit sind die Stimulantien der Magensaftsekretion, unter ihnen vor allem das Histalog, in den Vordergrund gerückt.

Zwei Theorien über den Mechanismus der Stimulierung der Magensaftsekretion durch Histalog stehen sich heute gegenüber. Nach Lee und Jones (28) hat die Substanz eine direkt histaminartige Wirkung, nach Stubrin et al (48) ist sie bei der Ratte ein Histaminliberator.

Histalog wird hinsichtlich seiner Nebenwirkungen unterschiedlich beurteilt. Nach Rosiere und Grossman (44) und anderen Autoren verursacht es keine nennenswerten Nebenwirkungen. Breuer und Kirsner (16) dagegen berichten über

Kreislaufwirkungen, die zu ernsten Zwischenfällen führten. Von Feifel (14) wurde nachgewiesen, daß Nebenwirkungen mit Histalog keine Seltenheit sind.

Überraschenderweise lassen sich nicht alle Nebenwirkungen des Histalog durch Antihistaminika hemmen. Antihistaminika wie Chloropyramin, Diphehydramin, Antazolin, Neoclastinum und Promethazin konnten zum Beispiel die Kreislaufwirkungen des Histalog im Gegensatz zu denen des Histamins nicht signifikant unterdrücken (14).

Ziel der Arbeit war es, durch experimentelle Untersuchungen an Hunden die Wirkung von Histalog auf die Magensäurestimulation dazzustellen und mit der Wirkung von Histamin zu vergleichen. Zum anderen sollte am Blutdruck von Hunden der Frage nachgegangen werden, mit welchen Nebenwirkungen nach Histaloggaben auf den Kreislauf zu rechnen ist und über welche Mechanismen sie zustande kommen. Außerdem sollte an einem Kollektiv gesunder Versuchspersonen die Wirkung von Histalog auf die Magensaftstimulation gezeigt werden.

Methodik

B. 2.0 Modell einer Magenfundustasche

Operationstechnik

An 18 Hunden mit einem Körpergewicht von 15-25 kg Körpergewicht wurden vagal denervierte Magenfundustaschen nach Heidenhain angelegt. Die Tiere wurden in Brevimytal-Natrium Narkose (1%-Lösung-2cm^2/kg Körpergewicht) intubiert. Zur Narkose verwendeten wir ein Halothan-Lachgas-Sauerstoffgemisch. Zur Relaxation wurde Lysthenon verabreicht. Während der Operation wurde physiologische Kochsalzlösung und Dextran (Makrodex R) infundiert.

Abb. 4: Schematische Darstellung einer Heidenhaintasche

Vom Processus Xyphoideus bis eine Handbreit unterhalb des Nabels wurde ein medialer Abdominalschnitt angelegt und der Magenfundus dargestellt. Entlang der großen Kurvatur des Magenfundus wurde ein 12x5x3 cm großen Magensegment mit Hilfe eines Petz abgetrennt und zu einer Fundustasche geformt. Dabei wurde beobachtet, daß der Restmagen eine genügende Magenpassage gewährleistete und die abgetrennte Fundustasche ausreichend über die Art. linenalis und Art. gastroepiploica mit Blut versorgt wurde.

Abb. 5: Operationssitus einer Heidenhaintasche beim Hund Über der Bildmitte ist die Magenfundustasche mit eingenähtem Silikongummischlauch zu erkennen, am unteren Bildrand die Milz.

In den tiefsten Teil der Magentasche wurde bei einem Teil der Tiere ein Silicongummischlauch, bei anderen Tieren eine Metallkanüle eingenäht und mittels einer Tabaksbeutelnaht gesichert.

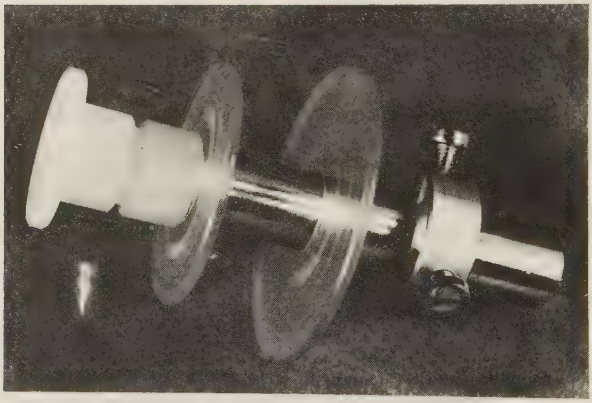


Abb. 6: Metallkanüle, wie sie zur Ableitung des Magensaftes verwendet wurde.

Die so entstandene Fistel wurde an die mediale Bauchwand angelagert und mit einigen Nähten am Peritoneum fixiert. Die Kanüle wurde nahe dem Operationsschnitt nach außen geführt, wo im tiefsten Punkt der Magentasche ein optimaler Sekretabfluß gewährleistet war.

Abb.7: Silikongummischlauch mit Klemme
4 Wochen post operationem

Versuchsanordnung, Messungen und Bestimmungsmethoden

Zur Versuchsvorbereitung wurde eine Nahrungskarenz von 24 Stunden eingehalten. Vor dem eigentlichen Versuch wurde über mehrere Stunden die Basissekretion ermittelt. Die Testsubstanzen wurden intragluteal appliziert. In 10-minütigen Intervallen wurde der Magentasche Magensaft entnommen. Während dieser Intervalle blieb der Silikongummischlauch, oder die mit einem Silikongummischlauch armierte Metallkanüle von einer Klemme verschlossen. Bei größeren Magensaftmengen wurden die Abnahmezeiten verkürzt, um eine zu starke Dehnung der Magenwand zu vermeiden.

Gemessen wurde eine Latenzzeit, d.h. die Zeitdauer zwischen Injektionsende und Sekretionsbeginn, die Dauer einer Sekretionsperiode, Magensaftmenge im Millilitern und die Konzentration in mval/l.Zur Feststellung der HCL-Konzentration wurde das Magensekret gegen n/lo NaOH bis pH 7,o elektrometrisch titriert. Berechnet wurde die Säuremenge per Zeiteinheit in mval/l durch Multiplikation von Sekretvolumen mit der Säurekonzentration dividiert durch 1000.

3.0 Versuchsanordnung zur Gewinnung menschlichen Magensaftes

Zur Gewinnung menschlichen Magensaftes wurde bei 9 männlichen gesunden Studenten der maximale Betazoltest durchgeführt.

Vor dem Test mußten die Versuchspersonen 12 Stunden Nahrungskarenz einhalten. Zur Gewinnung des Magensekretes wurde eine Magensonde transnasal angelegt, die Versuchsperson in Linksseitenlage gebracht und über eine Recordspritze in gleichmäßigen Abständen Sekret aus dem Magen abgesaugt. Die Sekretportionen wurden gemessen und Beimengungen wie Mucus, Blut oder Galle vermerkt.

Die Basalsekretion wurde aus den Portionen während einer Stunde errechnet. Zur maximalen Magensaftstimulation wurden 2 mg/kg Körpergewicht Betazol i.m. appliziert und in den folgenden 2 Stunden das Magensekret gesammelt.

Zur Feststellung der HCl-Konzentration wurde das Magensekret gegen n/1o NaOH bis pH 7,o elektrometrisch titriert. Berechnet wurde die Säuremenge pro Zeiteinheit in mval/l durch Multiplikation von Sekretvolumen mit der Säurekonzentration, dividiert durch 1000.

Nähere Einzelheiten sind in der Klinisch-chemischen Magenfunktionsdiagnostik (31) dargelegt.

B. 4.0 Präparation zur Messung des Blutdruckes bei Hunden

In einer zweiten Versuchsanordnung mit 9 Tieren wurden Untersuchungen über die Nebenwirkungen des Histalog angestellt.

Zur Messung des Blutdruckes wurden Hunde von durchschnittlich 4 kg Körpergewicht verwendet. Die Tiere wurden mit Nembutal (1o-15 mg/kg Körpergewicht) narkotisiert und über eine Starlingpumpe künstlich beatmet. Ein dünner Polyäthylenkatheter wurde in de freipräparierte Art. carotis vorgeschoben und mit einem Ludwigschen Quecksilbermanometer verbunden. Über einen Zeiger wurden die Blutdruckveränderungen auf einen Kymographen übertragen. Der Urin wurde mit Hilfe eines Blasenkatheters aufgefangen. Die Testsubstanzen wurden über einen Polyäthylenkatheter in der Vena femoralis verabreicht.

3. 5.0 Bestimmung von Histamin

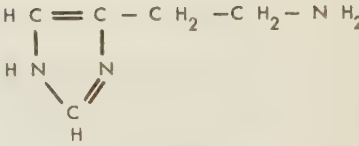
Histamin wurde durch Ionenaustauschchromatographie an Dowex 5oWX8 und nachfolgender alkalischer Extraktion mit n-Butanol isoliert und nach Kondensation mit o-Phtaldialdehyd spektrofluorometrisch gemessen Lorenz et al (33). Die Identifikation erfolgte durch Dünnschnitt-chromatographie in 6 verschiedenen Laufmitteln. Der Abbau wurde durch 5o-fach angereicherte Diaminoxydase aus Schweineniere und 2o-fach angereicherter Histamin-N-methyltransferase aus Meerschweinchenhirn, im biologischen Test am isolierten Meerschweinchenileum und am Blutdruck der narkotisierten Katze nachgewiesen. Als Antihistaminikum wurde Dimethindenmaleat (Fenistil R, Zyma Blaes verwendet (32)

B. (.0 Verwendete Substanzen

1. Imido Roche (R)

In einem Milliliter des Präparates Imido Roche (R) sind 1 mg ß-Imidazolaethylamindihydrochlorid (Histamindihydrochlorid) enthalten.

Chemische Konstitution von Histamin und Histal

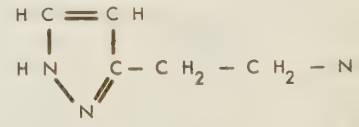


4 -(2' - aminoaethyl) imidazol

Histamin (Imido Roche R)

2. Betazol LILLY (R)

In einem Milliliter Betazol LILLY (R) sind 5o mg Betazolhydrochlorid (3-ß-Aminoaethylpyrazoldihydrochlorid enthalten.



3 - (2' - aminoaethyl)- pyr

Histalog (Betazol Lilly R)

Abb. 8 :

3. Fenistil Zyma Blaes

Eine Dosis Fenistil enthält 1 mg 2-(1-((2-(2-Dimethylaminoae
-3indenyl-aethyl)-pyridin-maleat.
Fenistil wurde in injizierbarer Form von der Firma zur Verfügung gestellt.

4. Bradykinin und Kallidin der Firma Sandoz AG Basel

. 1.0 Ergebnisse

Stimulierung der Sekretion durch Histalog und Histamin

Dosiswirkungskurven von Histalog und Histamin am Hundemagen

Histamin wurde als das Handelspräparat Imido Roche (R) verabreicht. Bereits mit der geringen Dosis von o,oo4mg/kg Körpergewicht ließ sich eine geringe Sekretion nachweisen. Mit der 1o-fachen Dosierung von o,o4 mg/kg Körpergewicht wurde eine maximale Sekretion erzeugt. Eine Sekretionsperiode dauerte circa 11/2 Stunden, wobei 5 min. nach der Injektion die Magensaftsekretion signifikant anstieg. Bei der Bestimmung der Säurekonzentration zeigte sich, daß sie der Magensaftmenge direkt proportional war. Die Abbildung zeigt den Ablauf einer Sekretionsperiode nach Stimulation mit einer Dosis von o,o6 mg/kg Körpergewicht . In der Darstellung auf der linken Seite ist die Magensaftsekretion in ml aufgezeichnet, auf der rechten Seite der gleichzeitige, proportionale Anstieg der Säuremenge in mval per Zeiteinheit.

In Tabelle 1 wird am Beispiel der Sekretvolumina gezeigt, daß dieser Sekretionsverlauf für die Stimulation mit Imido Roche bzw. Betazol reproduzierbar und damit characteristisch war. Die Säuresekretion wurde den Sekretvolumina proportional gefunden. Demgegenüber blieb die HCL-Konzentration aller Fraktionen stets hoch und ergab einen

Fraktion	Volumina nach: Imido Roche (ml)	Betazol (ml)
I.	38,6 ± 19,9	8,9 ± 4,6
II.	11,7 ± 9,3	8,o ± 3,1
III.	4,1 ± 3,4	3,1 ± o,7

Tab. 1: Mittelwerte der Magensaftvolumina nach Stimulierung mit o,o4 mg/kg Imido Roche und 1 mg/kg Betazol. I - IV = 3o-12o Minutenfraktionen n = 6

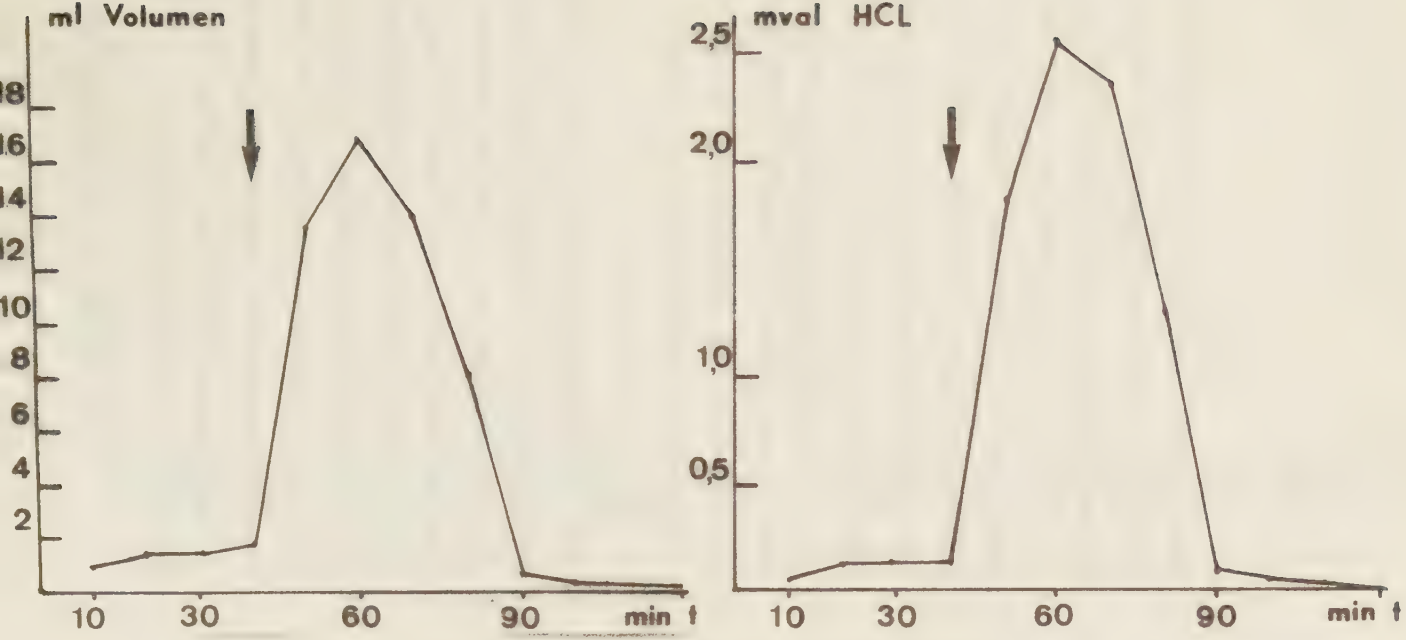
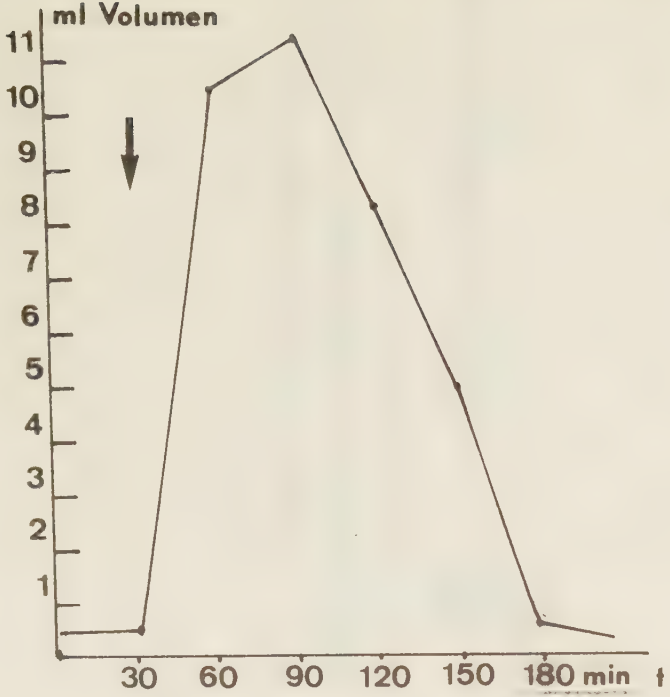


Abb.9: Magensaftsekretion aus der Heidenhaintasche des Hundes.

Beispiel des Sekretverlaufes nach einmaliger Gabe von o,o6 mg/kg Imido Roche. (1)

Histalog wurde als Betazol LILLY (R) intramuskulär verabreicht. Die niedrigste Dosis, mit der bereits eine gering Magensaftsekretion erzielt werden konnte, betrug o,5 mg/kg Körpergewicht. Bei Dosen zwischen 2 und 3 mg/kg Körpergewicht kam es zu maximaler Magensaftstimulation. Bei höheren Dosierungen stieg die Sekretion noch weiter an. Allerdings wurden dann durch das Auftreten unangenehmer Nebenwirkungen die Versuchstiere in Mitleidenschaft gezogen. Diese Nebenwirkungen hielten unter Umständen über mehrere Tage hin an. Es kam zu überschießendem Speichelfluß, einer Überproduktion von Tränenflüssigkeit und zu schwerer Beeinträchtigung des Kreislaufes. Bei einzelnen Tieren kam es zu regelrechtem Kollaps.

Eine Sekretionsperiode dauerte circa 2 Stunden, wobei es innerhalb der ersten halben Stunde zu einer maximalen Magensaftproduktion kam. Direkt proportional, jedoch in geringerem Maße als es nach Histaminstimulation beobachtet werden konnte, stieg auch die Konzentration der Magensäure an. Die Abbildungen zeigen den Verlauf einer Sekretionsperiode nach maximaler Stimulation mit einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht Betazol. Im linken Diagramm ist der Volumenanstieg, im rechten Diagramm der Anstieg der Säuremenge pro Zeiteinheit abgebildet.



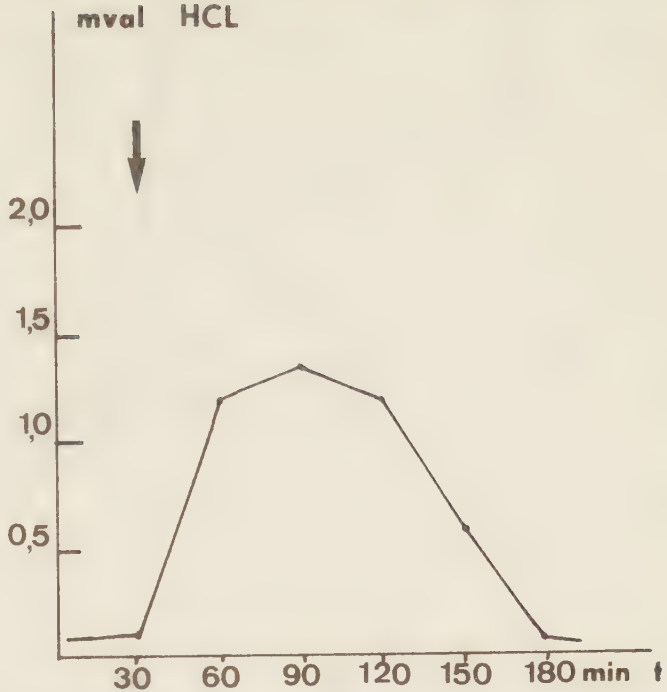


Abb. 1o: Magensaftsekretion aus der Heidenhaintasche des Hundes. Beispiel des Sekretionsverlaufs nach einmaliger Gabe von 2 mg/kg Betazol.(↓)

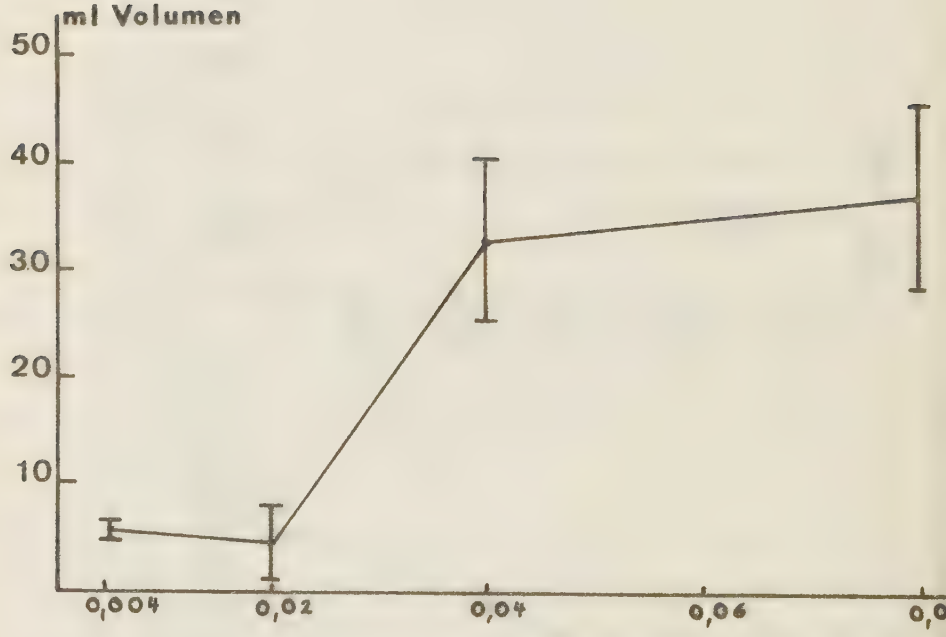


Abb. 11: Dosiswirkungskurve: Magensaftvolumina in ml in
hängigkeit von der Dosis Imido Roche in mg/kg
Körpergewicht. n = 3-6 Versuche/Dosis

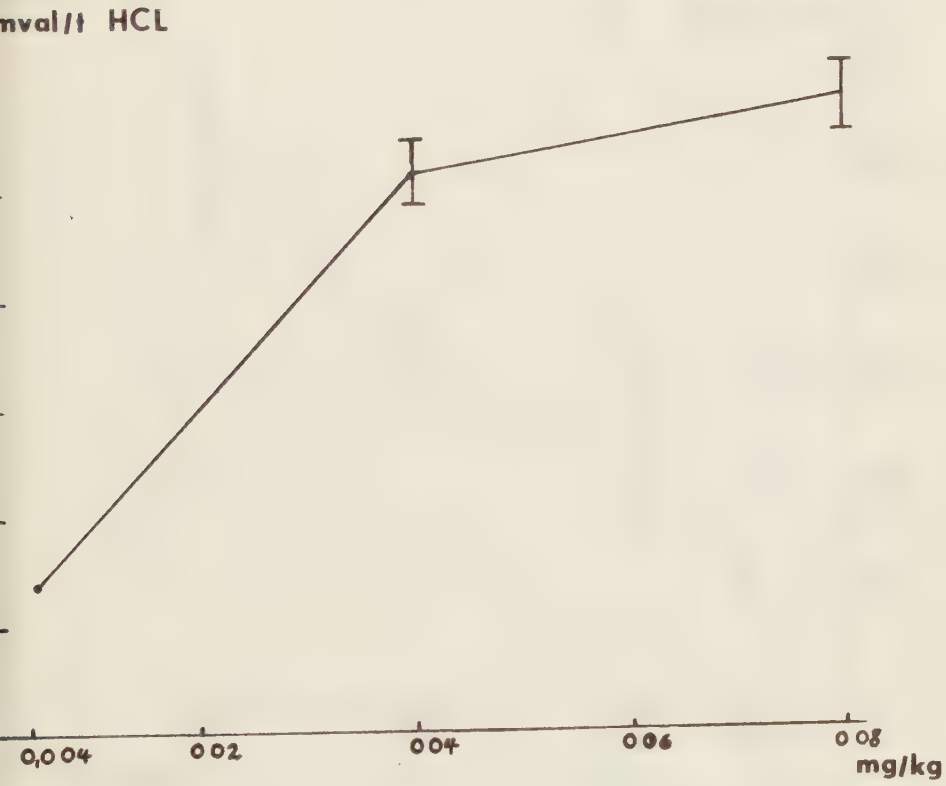


Abb. 12: Dosiswirkungskurve: Säuremenge in mval/Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Dosis Imido Roche in mg/kg Körpergewicht. n = 3-6 Versuche/Körpergewicht.

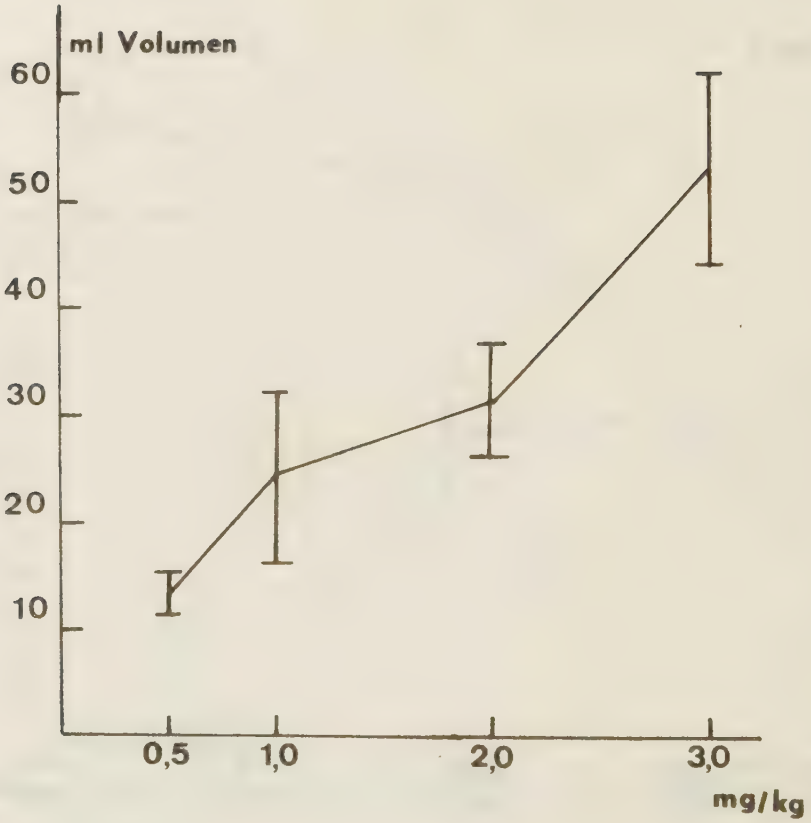


Abb. 13: Dosiswirkungskurve: Magensaftvolumina in ml in Abhängigkeit von der Dosis Betazol in mg/kg Körpergewicht. Hund 1 n = 4-6 Versuche/Dosis

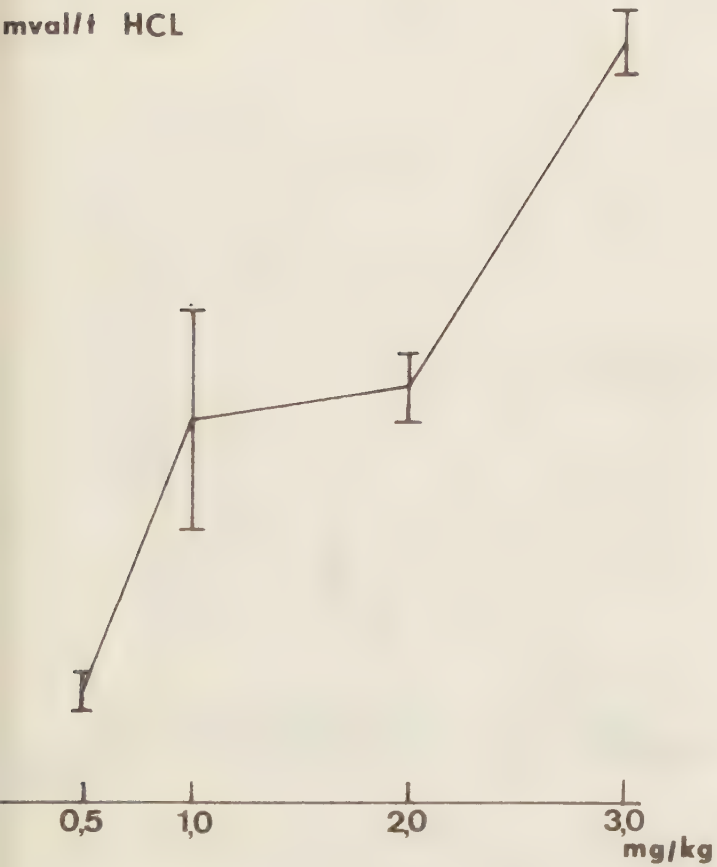


Abb. 14: Dosiswirkungskurve: Säuremenge in mval/Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Dosis Betazol in mg/kg Körpergewicht. Hund 1 n = 4-6 Versuche. Dosis.

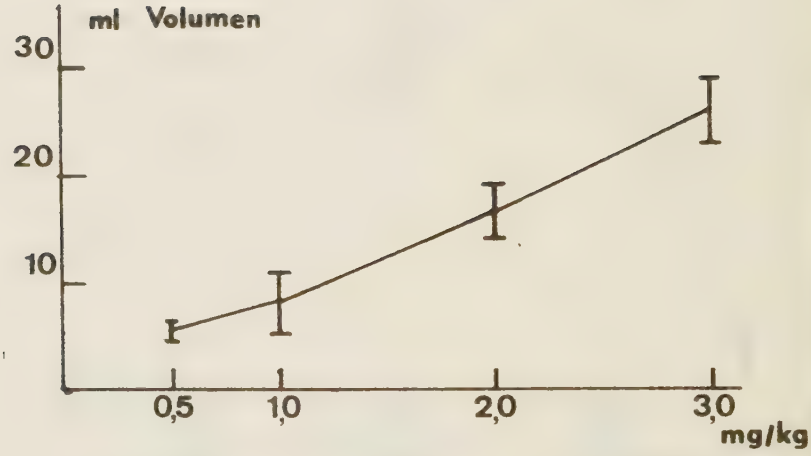


Abb. 15: Dosiswirkungskurve: Magensaftvolumina in ml in Abhängigkeit von der Dosis Betazol in mg/kg Körpergewicht. Hund 2 n = 4-6 Versuche/Dosis.

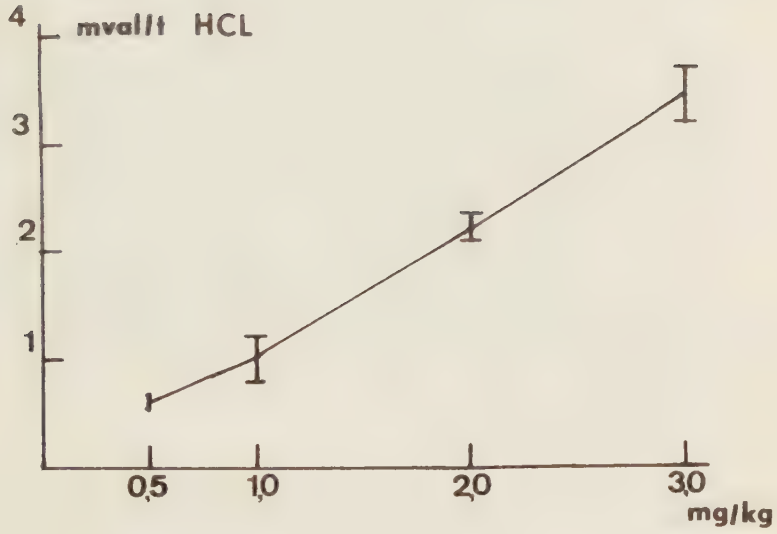


Abb. 16: Dosiswirkungskurve: Säuremenge in mval/Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Dosis Betazol in mg/kg Körpergewicht. Hund 2 n = 4-6 Versuche/Dosis.

C. 2.0 Die Frage einer Histaminfreisetzung in den Magensaft des Menschen wurde nach Stimulierung der Sekretion mit Histalog geprüft.

In Tabelle Nr. 2 sind die Histaminmengen im menschlichen Magensaft aufgeführt, die während der Basalsekretion und der maximal stimulierten Sekretion durch Histalog erhalten wurden. Die Histaminmenge im Magensaft nahm bei 6 von 9 Probanden signifikant zu.

Die Histaminkonzentration im Magensaft nach Basalsekretion betrug 24 ng/ml, nach Histalog nur 1o ng/ml. Diese Histaminkonzentrationen liegen deutlich über den Werten im Blutplasma (1o-3o-fach).

Tab. 2: Histaminmengen in menschlichem Magensaft während der Basalsekretion und der maximal stimulierten Sekretion durch Histalog.

Probanden 9 männl. Studenten	Histalog (2mg/kg) Histaminmengen in ug/6o min basal	stimuliert	Zunahme in %
1	o,47	1,55	23o
2	o,5o	1,25	15o
3	o,89	1,22	4o
4	1,11	2,52	13o
5	1,16	2,18	9o
6	1,52	1,58	1o
7	1,9o	4,58	14o
8	2,92	2,78	0
9	3,3o	2,6o	-2o

. 3.0 Potenzierende Wirkung von Histalog gegenüber Kinin und Serotonin, Ergebnisse am Hundeblutdruck.

Im zweiten Teil der Untersuchungen wurden Nebenwirkungen von Histamin und Histalog untersucht.

Beim Hund läßt sich eine Blutdrucksenkung durch Histamin und Histalog erzielen. Durch Verabreichung des Antihistaminikums Dimethindenmaleat ließ sich diese Wirkung auf den Blutdruck nach Histamingabe zu 86 $\pm$ 13 %, nach Histalog jedoch nur zu 44 $\pm$ 11 % unterdrücken.

Deshalb wurde nach "nicht-histaminartigen Wirkungen" von Histalog gefahndet, die allerdings erst nach höheren Dosen, wie sie beim maximalen Histalogtest angewendet werden, auftreten. Nach Stimulation mit 2-3 mg/kg Körpergewicht Betazol konnte eine erhebliche Steigerung der Kinin- und Serotoninwirkung beobachtet werden.

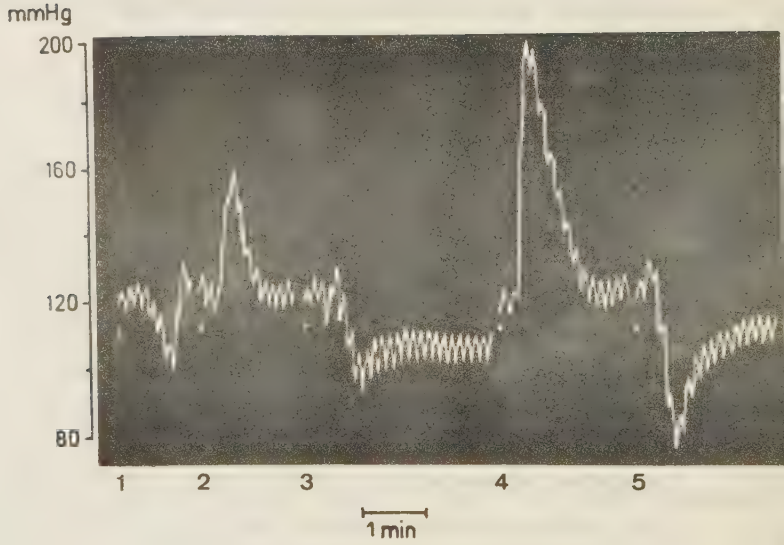


Abb. 17: Wirkungssteigerungen von Bradykinin und 5-Hydroxytryptamin am Blutdruck des narkotisierten Hundes nach Histalog. Weiblicher Hund, 4 kg. Nembutalnarkose. Künstliche Beatmung. Carotis - Blutdruckkurve mit Ludwigschem Quecksilbermanometer. I.v. -Injektion bei (1) ug/kg Bradykinin, bei (2) 1o ug/kg 5-Hydroxytryptamin, bei (3) 2 mg/kg Betazoldihydrochlorid, bei (4) 1o ug/kg 5-Hydroxytryptamin, bei (5) 1 ug/kg Bradykinin.

Auf der Abbildung ist die Wirkungssteigerung von Bradykinin und 5 Hydroxytryptamin (Serotonin) am Blutdruck des narkotisierten Hundes nach Histalogstimulation dargestellt. I.v. Injektion von 1 ug/kg Bradykinin bei (1) bei (2) 1o ug 5 Hydroxytryptamin, bei (3) Injektion von 2 mg/kg Betazoldihydrochlorid, bei (4) 1o ug/kg Hydroxytryptamin, bei (5) 1 ug Bradykinin. Sehr deutlich ist die Blutdrucksteigerung des Serotonins um nahezu den dopptelten Wert und die Blutdrucksenkung nach Bradykiningabe zu erkennen.

Diese Versuche waren an ein und demselben Tier mehrfach reproduzierbar.

D. Diskussion

Die Dosiswirkungskurven, die die Wirkung von Histamin und Histalog auf die Magensaftsekretion veranschaulichen, zeigen, daß Histalog sehr wohl in der Lage ist, eine maximale, dem Histamin adäquate Magensaftstimulation hervorzurufen, wie sie für klinische Untersuchungen erforderlich ist. Allerdings sind für eine maximale Sekretion ungleich höhere Dosen Histalog erforderlich. Für die Klinik hat sich eine Dosierung von 1,5 -2 mg/kg Körpergewicht bewährt. Aus den Kurven ist zu entnehmen, daß mit dieser Dosierung eine ausreichende Stimulation zu erreichen ist. Schwerwiegende Nebenwirkungen konnten bei dieser Menge nur selten beobachtet werden. Die Zusammensetzung des Magensaftes nach Histaloggabe entspricht der nach Histamin, allerdings liegen die Werte der Säurekonzentration im Durchschnitt etwas unterhalb der nach histamininduzierten Sekretion.

Im Magensaft des Menschen wurde nach Histalogstimulierung Histamin in einer Konzentration von 1o, 2 $\pm$ 4, 9 ng/ml nachgewiesen. Die bei den Probanden durchgeführte Bestimmung des Plasmahistamins (31) erbrachte nur einen Histamingehalt von o,78 $\pm$ o,28 ng/ml (Histamin als freie Base). Demnach war der Histamingehalt des Magensaftes nach Histalog etwa 13 mal so hoch wie der des Plasmas. Würde somit das Histamin des Magensaftes aus dem Blutplasma stammen,

so müßte es auf dem Weg durch die Magenschleimhaut 13-fach konzentriert worden sein. Dagegen sprechen zwei Befunde:

1. Wird Histamin i.v. infundiert, so zeigt der Histamingehalt des Magensaftes keine Beziehung zur Infusionsrate (1)

2. Die menschliche Magenschleimhaut enthält eine hochaktive Histamin-X-methyltransferase, die etwa 3mal so aktiv ist, wie die des Meerschweinchengehirns (33). Sie würde Histamin beim Durchtritt durch die Schleimhaut rasch inaktivieren.

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß das nach Histalogstimulierung im Magensaft gefundene Histamin aus der Magenschleimhaut selbst stammt und aus den "typischen" Mastzellen in diesem Gewebe freigesetzt wird.

Im Gegensatz zu Rosiere und Grossman (44), die Nebenwirkungen des Histalog ablehnen, konnte gezeigt werden, daß bei hohen Dosen Histalog, wie sie zum Histalogtest benötigt werden, neben den direkten histaminartigen Wirkungen dieser Substanz, auch mit einer Potenzierung der Kinin- und Serotoninwirkung zu rechnen ist. Wahrscheinlich sind deshalb die meisten Antihistaminika gegenüber den Kreislaufreaktionen nach hohen Dosen Histalog unwirksam, es

sei denn, sie weisen neben ihrer antihistaminen auch eine Antikinin- und Antiserotonwirkung auf. In Versuchen mit zahlreichen Antihistaminika am Hundeblutdruck und am Meerschweinchenileum wurde aber eine antikinine Wirkung bisher nur für das Dimethindenmaleat beobachtet (55).

Die vorgelegten Ergebnisse genügen noch nicht als Beweis dafür, daß die relativ häufigen, in seltenen Fällen auch schwerwiegenden Nebenwirkungen beim maximalen Histalogtest einer Verstärkung der Wirkung von endogenen Kininen und Serotonin anzulasten sind, zumal beim Menschen direkte Untersuchungen fehlen. Aber die Befunde über die Unwirksamkeit von verschiedenen Antihistaminika gegenüber Begleiterscheinungen des maximalen Hinstalogtestes unterstützen diese Vermutung. Dimethindenmaleat, das in hohen Dosen am Hundeblutdruck Histalog vollständig blokkiert, steht für Injektionen am Menschen noch nicht zur Verfügung. Deshalb sollteman bei schweren Zwischenfällen Glucocorticoide und Catecholaminderivate zur Therapie einsetzen, nicht aber Antihistaminika.

Der Histalogtest hat sich in der Funktionsdiagnostik der Magenerkrankungen einen festen Platz gesichert (58). Er ist wegen seiner relativ geringen Nebenwirkungen einer

Magensaftanalyse nach Histamingaben weit überlegen. Doch muß weiterhin nach Substanzen gesucht werden, die die möglichen Nebenerscheinungen dieses Testes unterdrücken. Für alle Patienten mit cardiovasculären Leiden oder allergischer Diathese ist dieser Test nur wenig geeignet. Für diese Patientengruppe wird neuerdings der Pentagastrintest empfohlen.

E. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen an neun Bastardhunden und einem Kollektiv von zehn Versuchspersonen, mit denen die Wirkung von Histamin und Histalog auf die Magensaftsekretion untersucht wurde.

Dabei ergab sich, daß mit einer Dosierung von 1,5 -2mg/kg Körpergewicht Betazol eine maximale Magensaftstimulation zu erreichen war. Die Zusammensetzung des Magensaftes nach Histaloggabe entsprach der nach Histamin.

Die Nebenwirkungen nach Histaloggabe waren verhältnismäßig gering, jedoch konnte eine Potenzierung der Kinin- und Serotoninwirkung an Kreislaufreaktionen gezeigt werden. Dies entspricht der häufig beobachteten Unwirksamkeit verschiedener Antihistaminika gegenüber Begleiterscheinungen des maximalen Histalogtestes.

Die hohe Konzentration von Histamin im Magensaft des Menschen nach Histalogstimulierung kann als weiterer Hinweis dafür angesehen werden, daß Histamin aus der Magensaftschleimhaut selber stammt. Dies wäre ein weiteres Argument für die Mediatorfunktion des Histamins in der Magenphysiologie.

Literaturverzeichnis

1 Adam, H.M., W.J. Card, M.J. Riddell, M. Roberts, J. A. Strong and B. Woolf: Doseresponse curves for the effect of histamine on acid gastric secretion im Man. Brit. J. Pharmacol. 9, 329 (1954)

2 Babkin, B.P., Sekretory mechanism of the digestive glands Hoeber, New York, p. 289 (1944 und 1951)

3 Beaven, M.A., Z. Horakova, H.D. Johnson, F. Erjavec, and B.B. Brodie: Selective labeling of histamine in rat gastric mucosa. Fed. Proc. 26, 233 (1967).

4 Blair, D.W., and A.P.M. Forrest: Effect of local anithistamines on gastric secretion in dogs. Brit. J. Sorg. 47, 428 (196o)

5 Blair, E.L., The Question of release of histamin by gastrin. In: Gastrin, UGLA forum in medical sciences, p.255 (1966)

6 Breuer, R.J. Kirsner, J.B.: Ann. NY. Acad. Sci. 14o, 882(1967)

7 Brodie, B.B. Beaven, M.A., Erjavec F. und Johnson, H.L. Uptake and release of ^{3}H-histamine. Wenner Gren Symp., Pergamon Press, Oxford, p. 4o1 (1966)

8 Clark, C.G., Curnow, V.J., Murray, J.G. Stephens, F.O. und Wyllie J.H., Gut 5, 537 (1964)

9 Code, C.F., Histamine and gastric secretion. In: Ciba foundation symposium on histamine. I. § A. Churchill, London, p. 189 (1956)

1o Code, C.F. Histamine and gastric secretion: a later Look 1955-1965 Fed. Proc. 25, 1311 (1965)

1oa Code, C.F. and G.A. Hallenbeck: Effect of pregnancy on the histidine decarboxylase activity of the rat's stomach. J. Physiol (Lond.) 159, 66P (1961)

11 Davenport, H.W., Physiology of the digestive tract. Year book medical publishers, Chicago, p. 125, (1966)

12 Emmelin, N. und Kahlson G., Acta physiol. Scand. 8, 289, (1944)

13 Erjavec, F., Beaven, M.A. und Brodie, B.B., Fed. Proc. 26, 237, (1967)

14 Feifel, G. Persönliche Mitteilung

15 Feifel, G. und Lorenz, W. Indikationsfehler in der chirurgischen Therapie des Ulcus duodeni, Münch. Med. Wschr. 14 (197o)

16 Feldberg, W., und G.W. Harris, Distribution of histamine in the mucosa of the gastro - intestinal tract of the dog. J. Physiol (Lond.) 12o, 352 (1953)

17 Grossmann, M.I., Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In: Handb. of Physiology, Section 6: Alimentary Canal. Williams § Wilkins Comp. Baltimore, p. 835 (1967)

18 Hakanson, R., and C. Owman: Distribution and properties of amino acid decarboxylasesin gastric mucosa. Biochem. Pharmacol. 15, 489 (1966).

19 Hokin, L.E. und Hokin M.R., J. gen. Physiol. 44, 61 (196o)

2o Ivy, A.C. und Bachrach, W.H., Physiological significance of the effect of histamine on gastric secretion. In: Histamine and Antihistaminics, Handb. der exp. Pharmak., Springer, Heidelberg, p. 81o (1966)

21 Janowitz, H.D., and F. Hollander: Inhibition of histamine-stimulated secretion by topical application of antihistaminics to the canine mucosa. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 95, 32o (1957)

22 Johnson, H.L., Beaven, M.A., Erjavec, F. und Brodie B.B. Life Sci. 5, 115 (1966)

23 Juhlin, R., and A. Sehlley: Detection of histamine by a new fluorescent o-Phtaldialdehyde stain. J. Histochem. Cytochem. 14, 525 (1966)

24 Kahlson, G. Lancet I 67, (196o)

25 Kay, A.W. and A.P.M. Forrest: Inhibitory action of locally applied antihistaminics on canine acid gastric secretion induced by histamine. Brit. J. Surg. 43, 522 (1956)

25a Kay , A.W. Memorial Lecture: An evalution of gastric acid secretion tests, Gastroenterology 53, 834 (1967)

26 Kobayashi, Y. and A.C. Ivy: Histamine metabolizing activity of dogs stomach and intestine. Amer. J. Physiol 195, 525 (1958)

27 Kronborg, O.: Totale Vagotomie und Drainageoperation beim chronischen Ulcus duodeni. Brun's Beitr. Klin. Chir. 217 492 (1969)

28 Lee, H.M., Jones, R.G.: J. Pharmacol. exp. Ther. 95, 71 (1949)

29 Lembeck, F. und Starke, K., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 259, 375 (1968)

3o Linde, S.: Inhibitory effect of stimutaneous administrahista mine or vagal stimulation Experimentia (Basel) 5, 2o9 (1949)

31 Lorenz, W. Klinisch-chemische Magenfunktionsdiagnostik Dtsch. Gesellsch. für Klin. Chem. e.V. Sonderdruck aus Heft 1 (1971)

32 Lorenz, W. Thesis (1969)

33 Lorenz, W. Doenicke A., Halbach S., Krumey I. und Werle E. Klin. Wschr. (1969a)

34 Lorenz, W. Haendle H., Haubensak G., Gahn H. und Werle E. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 349, 94o (1968 b)

35 Lorenz W., Haubensak G., Hutzel M. und Werle E., Arch. exp. Path. Pharmakol. 26o, 416 (1968 c)

36 Lorenz W., Heitland St., Schauer A., Gastpar h. und Werke E. Arch. exp. Path. Pharmakol. 259 319 (1968a)

37 Lorenz, W. und Pfleger K. Klin. Wschr. 46, 57 (1968)

38 Mota I. , Release of Histamine from mast cells. In: Histamine and Antihistaminica. Handbuch der exper. Pharmakologie. Springer, Heidelberg, S. 569 (1966)

39 Noordwiyk, J., and P.N. Aarsen: Acid gastric secretion in the rat and its inhibition by phloxin. Brit. J. Pharmacol. 9, 253 (1954)

40 Nordenfeldt I., Metabolism of transmitter substances in salivary glands. In: Secretory mechanism of salivary glands Academic Press, New York - London, p. 142 (1967)

41 Popielski, L.: ß-Imidazoläthylamin und die Organe. I. :-Imidazoläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 178, 214 (1926)

42 Ragins, H., E.T. Benditt, H.B. Greenlee, and L.R. Dragstedt: Studies of the parenteral and topical effects of anthistamindes on gastric secretion. Gastroenterology 35, 1(1958)

43 Robertson, C., and M.I. Grossman: Inhibition of histamine induced gastric acid secretion by local application of antihistaminics into gastric pouches in dogs. Arch. int. Pharmacodyn. 90 223 (1952)

44 Rosiere, C.E., Grossman, M.I.: Sciense 113, 651 (1951)

45 Schayer, R.W.: Histamine metabolism in the mammalian organism Intern. Symp. on "Mechanism of Hypersensitivity". Boston: Little Brown § Co (1959)

46 Selye H. The mast cells p. 9o,94 -1o2 London Butterworth u. Co 1965

47 Starke, L. Lembeck F., Lorenz W., Weiss U. und Geipert F. Arch. exp. Path. Pharmakol. 26o 2o4 (1968)

48 Stubrin, M.I., B. Dyce, T. Brem, L.B. Tecimer und B.J. Haverback: The effect of gastric secretagogues on gastric tissue histamine, Ame. J. dig. Dis. 1o, 9o1 (1965)

49 Weinshelbaum, E.J., and D.J. Ferguson: Localisation of carbon - 14 from histamine in enterochromaffin cells. Gastroenterology 51, 1o28 (1966)

5o Weissbach, H., Lovenberg W. und Udenfriend S., Biochem. Biophys. Acta 5o, 177 (1961)

51 Werle, E. Nachweis von Histidindecarboxylase. Biochem. Z. 288- 292 (1936)

52 Werle, E. und Joos A. Ärtzl. Forsch. 3, 61 (1949)

53 Werle, E. und W. Lorenz: Histamin und Histidindecarboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 338, 251 (1964)

54 Werle, E. und W. Lorenz: Speicheldrüsensekretion nach Pilocarpin, Histamin und Kininen. Arch. Int. Pharmacodyn. 161 477 (1966)

55 Werle, E. und W. Lorenz, Proc. Intern. Symp. on neural and cardiovascular actions of bradykinin and related substances Fiesole (1969)

56 Werle, E. und H. Zeisberger: Über das Histamin der Magenschleimhaut. Klin. Wschr. 3o. 45 (1952)

57 Wood, D.R.: Inhibition of experimental gastric secretion by histamine antagonists. J. Physiol (Lond) 111, 38 (195o)

58 Zenker, R., Reichel K., Lorenz W., Haendle H., Feifel G., Chirurg 39, 488 (1968)

Es ist mir eine angenehme Pflicht dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. R. Zenker für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die Übernahme des Korreferates zu danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Meisner, meinem verehrten Doktorvater bin ich für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. G. Feifel möchte ich für die Anleitung und unermüdliche Unterstützung bei den Experimenten und der Fertigstellung dieser Arbeit besonders herzlich danken.

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1942 wurde ich, Norbert Günzel, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Hanns Günzel und seiner Ehefrau Irene, geb. Mehlau in Görlitz geboren.

Nach dem Besuch von 5 Volksschulklassen und neun Klassen der Oberrealschule legte ich im Juni 1963 die Reifeprüfung in Kehlheim ab.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Medizin. Im Sommer 1966 bestand ich hier das Physikum. Im Winter 1969 absolvierte ich an der Universität München das Staatsexamen.

N. Günzel